

HELIO VIDA CASSI

ESTUDOS DA PREVALÊNCIA E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA NEFROPATIA POR ANALGÉSICOS

Dissertação apresentada como requisito parcial
à obtenção do Grau de Mestre. Curso de Pós-
Graduação em Medicina Interna do Setor de
Ciências da Saúde da Universidade Federal do
Paraná.

Orientador: Prof. Rogério Andrade Mulinari

CURITIBA

1994

À minha filha Mariana, razão maior de
todos os meus atos.

SUMÁRIO

RESUMO.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1) INTRODUÇÃO.....	1
2) OBJETIVOS.....	9
3) MÉTODOS.....	10
3.1. Casuística.....	10
3.2. Critério de abuso.....	11
3.3. Protocolo.....	11
3.4. Estudos Estatísticos.....	14
4) RESULTADOS.....	21
4.1. Entrevista.....	21
4.2. Estudos Ultrassonográficos e Nefrotomográficos.....	25
4.3. Proteinúria.....	26
4.4. Volume Urinário.....	26
5) DISCUSSÃO.....	28
6) CONCLUSÕES.....	37
ANEXO.....	38
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Diagnóstico de todos os pacientes, de acordo com a frequência de Aparecimento.....	22
Tabela 2.	Sumário dos dados obtidos no Grupo I.....	26
Tabela 3.	Sumário dos dados obtidos no Grupo II.....	27
Quadro I.	Prevalência de Nefropatia analgésica por região e época.....	30

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fotos das medicações utilizadas para dor.....	16
Figura 2. Fotos das Medicações utilizadas para dor.....	17
Figura 3. Fotos das medicações utilizadas para dor.....	18

RESUMO

Este trabalho foi conduzido para estabelecer a prevalência e validar critérios para o diagnóstico de nefropatia por analgésicos como causa de insuficiência renal crônica terminal.

Convencionou-se como abuso de analgésicos a tomada diária de medicação por um período mínimo de 5 anos.

Classificaram-se dois grupos através de entrevistas com o paciente e seus familiares.

O Grupo I foi definido por abuso confirmado ou suspeito e o Grupo II definido como sem abuso.

No total, 41 pacientes renais crônicos terminais foram registrados, sendo que 29 efetivamente participaram do estudo, após exclusão daqueles com diagnóstico definido. O Grupo I constituiu-se de 11 pacientes e o Grupo II de 18 pacientes.

Todos os doentes tiveram o seu volume urinário medido, assim como a quantificação da proteinúria de 24 horas no início do tratamento dialítico, sendo submetidos à ultrassonografia renal e à tomografia renal computadorizada para a detecção de sinais sugestivos de papilite necrotizante prévia.

O uso isolado de métodos de imagem não foi capaz de indicar os pacientes com abuso analgésico. Por outro lado, a associação de dados de história

de abuso com métodos de imagem não identificou casos compatíveis com nefrite analgésica.

Em conclusão, nefropatia por analgésicos é uma ocorrência rara nesta população. Ademais, os critérios de imagem analisados isoladamente não permitiram a definição do diagnóstico.

ABSTRACT

This study analysed prevalence and attempted to validate criteria for the diagnosis of analgesic nephropathy as a cause of chronic renal failure.

Abuse of analgesics was considered after a daily intake of drugs during a minimum period of 5 years.

An interview with the patient and his relatives established 2 groups: Group I was composed of patients with confirmed or suspected abuse and Group II composed of those without abuse.

Forty-one patients with chronic renal failure were registered. The study included 29 patients after excluding those with definite diagnosis. Group I consisted of 11 patients and Group II comprised 18 patients.

The urinary volume and proteins of all the patients were measured during 24 hours at the beginning of the dialytic treatment. Patients underwent renal ultrasonography and computerized renal tomography to detect signs of papillary necrosis.

Ultrasonography and computerized renal tomography combined were not able to indicate patients with analgesic abuse. On the other hand, the association of history of analgesic abuse with renal images did not identify patients with consistent analgesic nephropathy.

In conclusion, analgesic nephropathy is a rare diagnosis in patients with chronic renal failure in this population. In addition, criteria of imaging did not allow a definite diagnosis.

1) INTRODUÇÃO

Em 1953, Zollinger foi o pioneiro a notar que a ingestão de grandes quantidades de analgésicos poderia estar relacionada ao aparecimento de nefrite intersticial crônica.^(20, 22, 31) No entanto, decorridos 40 anos, não se conseguiu identificar exatamente o mecanismo pelo qual o abuso de analgésicos determina a doença renal.⁽¹³⁾

Parece tratar-se, em nosso país, de doença rara, já que não existem descrições seriadas de estudos brasileiros a respeito do quadro, embora possa haver um número substancial de pacientes portadores da doença, mas não identificados.

A nefrite analgésica pode ser prevenida e, uma vez detectada, a cessação do uso abusivo de analgésicos é freqüentemente associada com estabilização da função renal, e mesmo em algumas situações, melhora dessa função.^(7, 18, 21, 30)

As primeiras descrições supunham ser a fenacetina o agente causal da doença renal. A fenacetina, geralmente, não era utilizada como droga única, mas sim, disponível em combinação com outros analgésicos, particularmente a aspirina. Desta forma, era a única droga comum à muitas misturas de analgésicos inseridas na maioria dos casos descritos. Entretanto, não havia prova cabal de que a fenacetina sozinha pudesse produzir a doença.^(22, 30)

A aspirina também é responsável como causadora de lesão renal,⁽³⁸⁾ principalmente quando usada em associação com outros analgésicos. Ela pode determinar insuficiência renal aguda, assim como os antiinflamatórios não hormonais por interferir no mecanismo de regulação das prostaglandinas.⁽¹⁰⁾ Há pelo menos 5 casos descritos de necrose papilar associada com a ingestão somente desta droga,⁽³⁰⁾ embora extremamente raro, mesmo com altas doses, por período prolongado de tempo.⁽¹⁷⁾

Está definido que a ingestão de excessiva quantidade de aspirina e fenacetina juntas, com ou sem outras drogas, pode determinar necrose papilar e disfunção renal.^(28, 34, 35) Talvez seja possível que a ingestão de uma droga modifique o metabolismo, ou altere a resposta tecidual renal à outra droga, de tal maneira que, sua toxicidade seja aumentada.⁽¹³⁾ Assim, o abuso de combinações de drogas poderia ser necessário para produzir nefropatia. Para comprovar que a fenacetina possa ser a principal causadora de dano renal, seria necessário um estudo isolado da droga, o que é difícil, já que a mesma é somente disponível no mercado em forma combinada com outros analgésicos.⁽³⁰⁾

O acetaminofen é outra droga que tem sido cada vez mais usado, seja sozinho ou em associação com a aspirina. É o maior produto do metabolismo da fenacetina, já que 90% dela é convertida a acetaminofen dentro de uma hora após a ingestão.⁽³⁰⁾ Há poucos pacientes descritos que fazem abuso do acetaminofen, alguns com necrose papilar renal após ingestão a longo prazo, seja em combinação com aspirina ou não.^(19, 30, 36, 40, 42, 43)

A droga produz lesão de forma ainda não inteiramente explicada, parecendo haver comprometimento inicial ao nível dos ductos coletores papilares e

dos nefrons justa medulares.⁽³⁶⁾ O ducto coletor papilar, mesmo tendo uma superfície bastante reduzida, tem papel importante na composição final da urina. Ele reabsorve sódio e secreta potássio sendo, inclusive, o local do nefron responsável pela adaptação a uma dieta rica em potássio. Vários estudos sugerem que o ducto coletor papilar pode ser o regulador final de cálcio, magnésio e fosfato.⁽³⁹⁾ A concentração urinária máxima, com reabsorção de água, acontece, também, no ducto coletor. Dependendo da presença de vasopressina, tanto o ducto coletor como o ramo descendente medular espesso da alça de Henle contribuem para a diluição urinária máxima. Todos os segmentos do ducto coletor (cortical, medular e papilar) contribuem para a acidificação urinária, sendo a porção papilar a que menos contribui nessa função.

A medula e a papila contêm ao menos 3 tipos de células intersticiais. Inclusões lipídicas citoplasmáticas são características das células tipo I. Provou-se existir, principalmente, triglicerídeos com pequenas quantidades de ésteres de colesterol e fosfolipídeos nessas células. Os triglicerídeos são pobres em ácidos graxos de cadeia longa. Isto levou à teoria de que as células tipo I são especificamente envolvidas na produção e na estocagem de prostaglandinas renais.⁽³⁸⁾ As células intersticiais são capazes de sintetizar prostaglandinas e o fazem de várias maneiras. Cerca de 50% da atividade de síntese de prostaglandinas vem das células do ducto coletor "per si". Além disso, as células tipo I têm também uma função de suporte mecânico ao sintetizar matriz extracelular, ajudando na concentração urinária e no controle da PA.⁽³⁹⁾

As células tipo II, menores em número, são provavelmente células fagocíticas e as do tipo III, ditas pericitos, não têm função bem definida até o

momento.^(38, 39)

Os nefrons justa medulares nos seres humanos perfazem 20-30% de todos os nefrons dos rins. Eles são localizados profundamente no córtex, onde esta se separa da região medular. Estes nefrons têm alça de Henle bastante longa em relação aos nefrons mais corticais. Eles são maiores em tamanho e têm diferentes características de transporte. Eles transportam bicarbonato em taxas elevadas e talvez sejam os responsáveis pela regulação do potássio.

Fica claro que uma lesão que ocorra destruindo seletivamente os nefrons justa medulares como necrose papilar, deva ser associada com alterações significativas na função renal.⁽³⁹⁾

Todos os analgésicos não narcóticos podem causar necrose papilar em humanos,⁽⁶⁾ embora a patogênese ainda não esteja bem esclarecida. Existe inferência quanto a um processo isquêmico com necrose endotelial, obliteração e estreitamento vascular, agregação plaquetária nos *vasa recta* e microangiopatia generalizada.^(1, 29) Também são descritas necrose do ramo ascendente da alça de henle e de capilares peritubulares.⁽²⁶⁾ As concentrações papilares de acetaminofen bem como as de salicilato são 2 a 4 vezes aquelas encontradas na córtex renal.^(13, 22) A desidratação claramente potencializada a nefrotoxicidade das combinações analgésicas em estudos experimentais.^(22, 39)

Observou-se que combinação de 2 ou mais analgésicos é de maior toxicidade para o fim que o uso isolado de uma só droga. Um ingrediente importante na toxicidade da mistura de analgésicos é o n-acetil-paraminofenol que é um dos principais metabólitos da fenacetina.⁽²⁴⁾

Hoje em dia, na maioria dos países, a fenacetina foi substituída pelo

acetaminofen ou paracetamol. Até 80% da fenacetina é transformada em paracetamol na sua primeira passagem pelo fígado, após ser absorvida no intestino. O paracetamol é depois também metabolizado e excretado na urina.⁽³⁰⁾

A fenacetina se liga fracamente às proteínas plasmáticas, é filtrada ao nível glomerular e é passivamente reabsorvida pelos túbulos.⁽¹³⁾ Não há diferença na sua concentração intra renal, com relação à cortical ou medular. Somente uma pequena parte do acetaminofen é excretado na urina inalterado. Mais de 80% é excretado conjugado a sulfatos ou glucoronídeos.⁽¹³⁾

Há evidências relacionando os efeitos tóxicos do acetaminofen com a sua oxidação e transformação a outros compostos intermediários no seu metabolismo. Se o suprimento de glutathione é diminuído nos tecidos, estes metabólitos tornaram-se citotóxicos em razão da sua habilidade em induzir o aparecimento de radicais livres com injúria oxidativa.^(30, 38)

A oxidação do acetaminofen pelas oxidases do citocromo P 450 mostrou-se responsável pela toxicidade hepática. No rim, os citocromos P 450 são localizados principalmente na córtex. A papila renal não contém o citocromo P 450. Assim o metabolismo do acetaminofen a um outro componente, com participação da prostaglandina endoperoxidase sintetase foi proposto como um mecanismo de ativação do acetaminofen a um radical nefrotóxico não identificado na papila. A aspirina pode ter também um outro efeito deletério com relação à toxicidade do acetaminofen, uma vez que diminui a velocidade de sua metabolização, acetila uma variedade de proteínas renais e reduz a glutathione renal.^(31, 39) Assim, a nefrotoxicidade da combinação de analgésicos provavelmente depende em parte do metabolismo do acetaminofen a radicais livres, fortemente eletrofílicos ou a metabólitos

quimicamente instáveis, que dão origem a produtos intermediários reativos. Normalmente, compostos nucleófilos, presentes em quantidade excessiva dentro da célula, combinam com estes intermediários reativos, neutralizando-os e prevenindo assim a interrupção de certas funções celulares. Se, no entanto, eles estiverem presentes em suficiente quantidade para que a neutralização seja feita, haverá ligação dos intermediários reativos a outras regiões nucleofílicas. Incluem-se segmentos de macromoléculas, tais como proteínas e ácidos nucleicos, levando à disfunção bioquímica e mesmo à morte celular. A geração de radicais lipídicos livres (peroxidação lipídica) pode levar ao aparecimento de outros radicais lipídicos livres e a uma reação autocatalítica em cadeia.

As lesões iniciais consistem de necrose das células intersticiais e segmentos da alça de Henle e necrose papilar. Mais tarde, cicatrizes corticais, caracterizadas por fibrose intersticial, atrofia tubular e fibrose periglomerular, desenvolvem-se sobre os segmentos medulares necróticos.⁽²⁶⁾ O fato da lesão iniciar na ponta da papila deve-se, provavelmente, a mais alta concentração de drogas e seus metabólitos nesta região.^(24, 38) Também, o suprimento de sangue no cálice terminal é feito por artérias cada vez mais finas dos *vasa recta* e derivações de artérias da porção terminal das pirâmides. Na ponta da papila há pouca vascularização e o suprimento sanguíneo é menor em relação ao resto da medula.

Em razão da falta de publicações nacionais sobre o assunto, não está definido o número de pacientes com este tipo de nefropatia em nosso meio. A princípio, acredita-se que ele poderia ser substancial, já que as estatísticas brasileiras mostram que até 60% dos pacientes em diálise não têm diagnóstico

etiológico definido. Ademais, há no Brasil extrema facilidade para aquisição de analgésicos, sejam eles em associação ou não. Estes são sabidamente responsáveis pelo aparecimento de lesões renais quando tomados por longo prazo.

Esta extrema facilidade para aquisição de analgésicos em nosso país, mesmo sem orientação médica, nos levou a desenvolver um estudo para detectarmos a presença da doença como causadora de insuficiência renal crônica terminal em nosso meio.

O serviço de Nefrologia da Santa Casa de Curitiba recebe um grande número de pacientes necessitando tratamento dialítico crônico e/ou transplante renal. Esses pacientes são oriundos das mais diversas classes sócio-econômicas e retratam a realidade da população de renais crônicos atendidos no país.

Assim, imaginamos que os resultados obtidos num estudo efetivo dessa população, possam ser transferidos, teoricamente, para a população renal crônica do Brasil como um todo, embora especificamente com relação à nefropatia analgésica, existam descrições mostrando diferenças regionais importantes quanto à prevalência da doença, ainda que dentro do mesmo país.^(4, 32) O exemplo maior está nos Estados Unidos, onde chega a até 7% dos casos de insuficiência renal crônica terminal, enquanto nas outras regiões gira em torno de 2 a 3%.^(3, 27)

O diagnóstico é facilmente obtido, uma vez que o abuso de analgésicos seja admitido pelo paciente ou familiares. Isto nem sempre ocorre, tornando difícil a definição do quadro no renal crônico terminal já que os achados nos exames de laboratório e de imagens não são específicos.⁽⁴⁴⁾ Dois exames são fundamentais nessa situação: a ultrassonografia renal e a tomografia renal computadorizada. Os sinais de necrose papilar antiga são traduzidos pela presença de cicatrizes,

calcificações e, eventualmente, cistos na medular dos rins.⁽³⁷⁾ A urografia intravenosa e a pielografia retrógrada podem ser realizadas e também podem ajudar no diagnóstico,⁽²⁾ mas não são factíveis em pacientes terminais que necessitam de tratamento dialítico.

2) OBJETIVOS

Avaliar a prevalência da nefropatia analgésica como causa primária de insuficiência renal crônica e estabelecer a validade de critérios diagnósticos em pacientes com insuficiência renal crônica.

3) MÉTODOS

3.1. Casuística

Todos os pacientes admitidos para tratamento dialítico no Serviço de Nefrologia da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, entre 1º de janeiro a 31 de dezembro de 1992, foram registrados para o estudo. Foram excluídos aqueles que tinham etiologia definida a insuficiência renal crônica, relacionada a um dos seguintes diagnósticos:

- Glomerulonefrite provada histologicamente;
- Doença renal policística;
- Nefropatia hereditária;
- Hipoplasia renal crônica;
- Nefropatia diabética, em forma juvenil, com envolvimento de múltiplos órgãos;
- Tumor renal;
- Perda traumática ou cirúrgica dos rins;
- Outras doenças sistêmicas, provada por biópsia.

Os pacientes foram classificados em 2 grupos: Grupo I – com abuso documentado ou suspeito e Grupo II – sem abuso, tomando-se por base a entrevista realizada previamente.

3.2. Critério de abuso

O critério de abuso foi convencionado como sendo o uso de um ou mais analgésicos diariamente por um tempo mínimo de 5 anos.

Os analgésicos mais vendidos no Brasil foram apresentados, em encarte a cores, aos pacientes e seus familiares durante entrevista reservada para a obtenção de dados referentes à ingestão de analgésicos. Desta forma, mesmo os pacientes com dificuldade de reconhecimento nominal puderam identificar medicação de uso domiciliar freqüente.

3.3. Protocolo

O protocolo de estudo foi composto de 3 etapas diferentes:

a) Entrevista

Os pacientes incluídos foram submetidos, inicialmente, a uma entrevista, onde se procurava evidências do abuso de analgésicos, usando-se 3 técnicas distintas:

1. Investigação sobre o uso regular de medicação durante os últimos anos.
2. Questionamento a respeito de eventuais sintomas dolorosos e como eram sanados.
3. Apresentação, ao paciente, de fotos das embalagens dos 15 analgésicos mais vendidos no Brasil, segundo a Associação Brasileira

da Indústria Farmacêutica – ABIFARMA, obtendo-se dados sobre o conhecimento ou não da medicação, se a possuía em sua residência e se dela fazia uso com referência a quantidade tomada (se diária, semanal ou menos freqüentemente) e ao tempo de uso da droga em questão.

A história prévia de infecção urinária, queixas digestivas-dispépticas, tabagismo, hipertensão arterial, uso de sedativos ou pílulas para dormir, também foi questionado e os resultados registrados de maneira padrão para todos os doentes.

Levando em consideração os resultados da entrevista, classificou-se o abuso de analgésicos em relação a cada doente como:

1. Desconhecido;
2. Não existente;
3. Suspeito não admitido;
4. Admitido pela família;
5. Admitido pelo paciente.

O abuso suspeito foi caracterizado pelo conhecimento de analgésicos e sua disponibilidade para o uso doméstico.

b) Ecografia Renal:

Os pacientes foram submetidos a exame de ultrassonografia dos rins realizado pelo mesmo observador, que desconhecia o grupo a que pertenciam, utilizando ultrassonógrafo da marca Siemens, modelo Sonoline, CL 2.

Os resultados foram padronizados em fichas próprias, (ficha I), dando-se

ênfase aos seguintes aspectos:

- 1) Medição do comprimento axial dos rins;
- 2) Avaliação dos contornos, sendo os rins julgados como regulares, lobulares ou com deformidades difusas.
- 3) Procura de calcificações na linha papilar e presença de deformidades císticas nesta região.

c) Tomografia Renal Computadorizada:

O tamanho renal foi medido em todos os pacientes, pela distância vertical e horizontal, ao nível da artéria renal e da veia renal esquerda, sendo ambas as medidas feitas perpendicularmente, uma em relação à outra.

Para avaliar o contorno renal, o órgão foi examinado com cortes contínuos de 10 mm de espessura, do polo superior ao polo inferior.

As irregularidades de contorno foram avaliadas no ponto de onde a maioria das deformidades podiam ser observadas, sendo classificadas em 0, 1-2, 3-5, ou mais do que 5 deformidades ou entalhes.

As calcificações foram designadas como papilares, vasculares, corticais ou outras.

Todos os exames tomográficos foram realizados pelo mesmo profissional que desconhecia o grupo a que cada paciente pertencia, sendo os resultados organizados em ficha própria (Ficha II). O estudo foi realizado em aparelho da marca Siemens, modelo Somaton CR.

d) Volume Urinário

O volume urinário de 24 horas foi avaliado em todos os pacientes, no início do tratamento dialítico.

e) Exames de Laboratório:

Proteinúria: Em todos os pacientes que participaram do estudo, no período inicial da terapêutica dialítica, as proteínas foram dosadas em urina de 24 horas pelo método de turvação, usando o ácido sulfossalicílico a 3%.

3.4 Estudos Estatísticos

Para as comparações entre os dados da história médica obtidos na entrevista, dos resultados laboratoriais e dos exames de ecografia e tomografia computadorizada, foi utilizado o teste de diferenças de proporções. Embora esse teste acentue mais as diferenças, devido às exigências teóricas para o seu emprego, realizou-se, também, o teste não paramétrico do qui-quadrado para a comparação dos grupos para a variável dor, e o teste não paramétrico exato de Fisher para as demais variáveis, devido ao pequeno número de elementos da amostra. A hipótese de nulidade foi rejeitada sempre que $p < 0,05$.

Relatório de Entrevista do Paciente

1. Você já teve infecção urinária? S: () N: ()
 _____ número de infecções urinária no último ano.

2. Você já teve problemas gástricos? S: () N: ()
 Quais? () vagos
 () gastrite
 () úlcera
 () hemorragia gástrica
 () outros

3. Você tem problemas de pressão alta? S: () N: ()
 _____ número de anos que usou anti-hipertensivos.

4. Você fuma? S: () N: ()
 Já fumou? S: () N: ()
 _____ número de anos que parou de fumar.
 _____ número de anos que fuma.
 _____ número de cigarros por dia.

5. Você usa pílulas para dormir? Sim, diariamente: ()
 Com pouca frequência ()
 Não ()

6. Você usa estimulantes ou sedativos? Sim, diariamente: ()
 Com pouca frequência ()
 Não ()

7. Você pode me dizer quais as medicações que usou regularmente durante os últimos anos?

Produto	Diária	Semanal	Raro	Nº por dia	Nº de anos
1 _____	()	()	()	_____	_____
2 _____	()	()	()	_____	_____
3 _____	()	()	()	_____	_____

(indicando os analgésicos)

8. Você tem problemas de: dor de cabeça? S: () N: ()
 dor nas juntas? S: () N: ()
 outras dores crônicas? S: () N: ()

Mostre quais medicações você usava para resolver.

Produto	Diária	Semanal	Raro	Nº por dia	Nº de anos
1 _____	()	()	()	_____	_____
2 _____	()	()	()	_____	_____

(indicando os analgésicos)

9. Nós gostaríamos de mostrar a você algumas fotos de medicações usadas contra dor. (Figuras 1, 2, e 3). Por favor, responda as seguintes questões:

Produto	Conhece?		Tem em casa		Usa			Nº uni/dia	Nº de anos
	S	N	S	N	diária	semana	raro		
AAS	()	()	()	()	()	()	()	_____	_____
Anador	()	()	()	()	()	()	()	_____	_____
Aspirina	()	()	()	()	()	()	()	_____	_____
Bufferin	()	()	()	()	()	()	()	_____	_____
Dipirona	()	()	()	()	()	()	()	_____	_____
Dorico	()	()	()	()	()	()	()	_____	_____
Lisador	()	()	()	()	()	()	()	_____	_____
Magnopyrol	()	()	()	()	()	()	()	_____	_____
Melhorai	()	()	()	()	()	()	()	_____	_____
Novalgina	()	()	()	()	()	()	()	_____	_____
Parenzyme	()	()	()	()	()	()	()	_____	_____
Postan	()	()	()	()	()	()	()	_____	_____
Ronal	()	()	()	()	()	()	()	_____	_____
Tylenol	()	()	()	()	()	()	()	_____	_____
Tylex	()	()	()	()	()	()	()	_____	_____

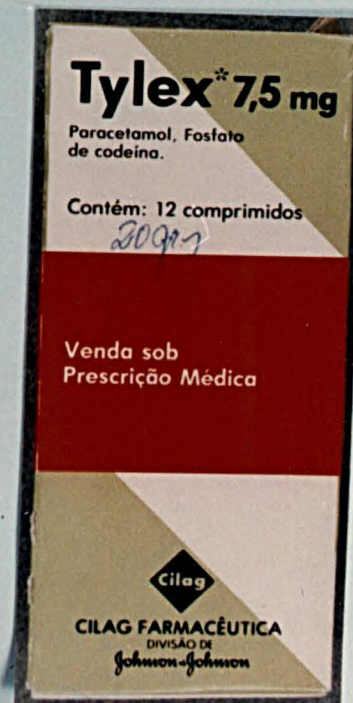
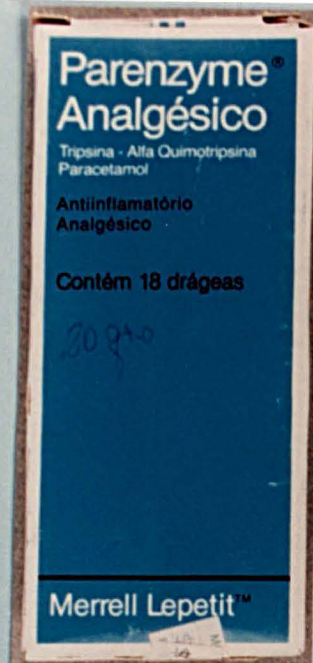


Figura 1. Fotos das medicações utilizadas para dor.

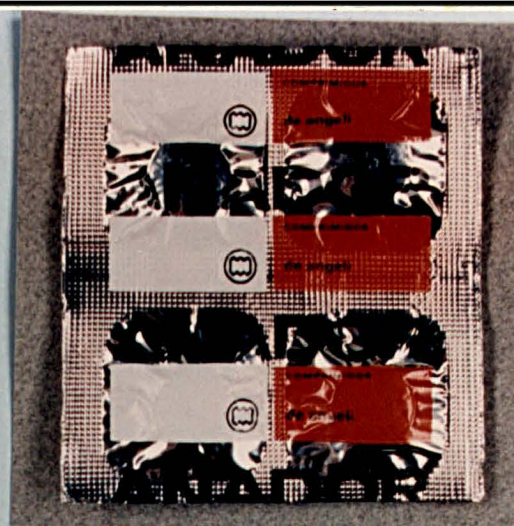


Figura 2. Fotos das medicações utilizadas para dor.



Figura 3. Fotos das medicações utilizadas para dor.

Relatório de Ultrassonografia Renal (Ficha I)

Data da investigação: ____/____/____

		Não acessível	Ausente
Comprimento:	Rim esquerdo ____mm	()	()
	Rim direito ____mm	()	()

		Regular	Lobular	Irregular		
Contornos:	Rim esquerdo ____mm	()	()	()	()	()
	Rim direito ____mm	()	()	()	()	()

Calcificações: S () N ()

Em caso afirmativo: () na região medular

() papila renal calcificada (calcificações piramidais)

() outras – (especificar se possível): _____

Cistos: S () N ()

Em caso afirmativo: () intra-renal

() na região medular

() espaços cheios de líquido na medula

() outros – (especificar se possível) _____

Comentários:

Relatório de Tomografia Renal Computadorizada (Ficha II)

Data da investigação: ____/____/____

	Vertical	Horizontal	Ausente
Dimensões dos rins: esquerdo	____mm	____mm	()
direito	____mm	____mm	()

Nº de entalhes

Contornos:	0	1-2	3-5	+5	Ausente
Esquerdo:	()	()	()	()	()
Direito:	()	()	()	()	()

Calcificações: S () N ()

Em caso afirmativo: () papilar

() vascular

() cortical

() outra – (especificar se possível) _____

Comentários:

4. RESULTADOS

No período de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 1992, foram registrados 41 pacientes. No entanto, 12 foram excluídos na avaliação inicial, 10 por terem diagnóstico definido, 1 por óbito e 1 por perda do seguimento. A amostra avaliada constou de 29 pacientes com idade variando de 26 a 86 anos, com idade média de 55,2 anos, sendo 12 do sexo masculino, correspondendo a 41,4% e 17 do sexo feminino, correspondendo a 58,6%.

4.1. Entrevista

A entrevista definiu 3 pacientes como tendo abuso documentado, todos com o abuso confirmado pela família. Esses 3 pacientes perfazem 10,4% do total, sendo 2 femininos e 1 masculino. Oito pacientes foram definidos como tendo abuso suspeito, em decorrência das respostas obtidas na entrevista, embora não houvesse confirmação, nem do paciente nem da família a respeito. Esses 8 pacientes perfazem 27,6% do total, sendo 3 do sexo masculino e 5 do sexo feminino. Os restantes 18 pacientes (62%), foram definidos como não tendo abuso de analgésicos. A somatória dos pacientes com abuso documentado e suspeito foi de 11, equivalendo a 38% da população estudada.

Tabela 1. Diagnóstico de todos os pacientes, de acordo com a frequência de Aparecimento.

DIAGNÓSTICO	Número	%
Desconhecido	17	41,46
GNC* s/bx*	06	14,63
GNC c/bx*	02	4,87
PNC	02	4,87
Rins policísticos	02	4,87
Doença vascular	02	4,87
Diabetes	05	12,19
Outros	05	12,19
Total	41	100,00

*GNC = Gromerulonefrite Crônica

*PNC = Pielonefrite Crônica

*s/bx = sem biópsia

*c/bx = com biópsia

Para melhor análise, após os dados obtidos nas entrevistas, os pacientes registrados foram divididos em 2 grupos:

Grupo I: Abuso confirmado (n=3)

Abuso suspeito (n=8)

Total: 11 pacientes

Grupo II: Sem abuso (n=18)

Total 18 pacientes

Diagnósticos Etiológicos Prováveis

Grupo I		Grupo II	
Diabetes	02	Diabetes	01
GNC	02	GNC	02
Nefropatia intersticial	01	Pielonefrite crônica	03
Etiologia desconhecida	06	Etiologia desconhecida	11
		Nefroesclerose hipertensiva	01
Total	11		18

Na entrevista, observou-se que 100% dos pacientes, com abuso definido, referiam presença de dores crônicas do tipo cefaléia, enxaqueca, artralgia, etc., enquanto nos pacientes suspeitos, apenas 50% confirmaram a presença destas dores. No Grupo II, sem abuso, 44,4% referiam ter dores crônicas, mas não tomavam analgésicos de forma regular.

Setenta por cento de todos os entrevistados eram hipertensos e 55% deles tinham tido, pelo menos, um episódio de infecção urinária anterior. Havia apenas 2 pacientes submetidos a biópsia renal prévia e 1 à nefrectomia e, em nenhum destes, o diagnóstico de nefropatia analgésica foi aventado pela histologia.

Os analgésicos mais comuns consumidos no Grupo I foram;

- Ácido acetil salicílico 6 pacientes
- Dipirona 8 pacientes
- Dipirona + cafeína + fenacetina 1 paciente
- Paracetamol + tripsina + quimotripsina 1 paciente

Em 3 casos havia referência ao uso de 3 apresentações comerciais de analgésicos, concomitantemente, sendo Aspirina, Melhoral e Novalgina em 1

paciente; AAS, Dipirona e Novalgina em outros; e AAS, Anador e Novalgina no terceiro paciente.

Em 2 casos havia uso concomitante de 2 apresentações comerciais de analgésicos: Anador e Parenzyme em 1 paciente e AAS e Magnopyrol em outros.

As doses médias diárias referidas foram:

- Paciente 1: Ácido acetil salicílico - 1 cp/dia
- 2: Ácido acetil salicílico - 1 cp/dia
- AAS + cafeína - 1 cp/dia
- Dipirona - 1 cp/dia
- 3: Dipirona - 1 cp/dia
- Paracetamol + tripsina + quimotripsina - 2 cp/dia
- 4: AAS - 1 cp/dia
- 5: Negava o uso diário, tomava 2 a 3 cp/sem. de dipirona
- 6: AAS - 2 cp/dia
- Dipirona 2 cp/dia
- 7: Negava o uso diário, tomava 1 a 2 cp/sem. de ASS.
- 8: Negava o uso diário, tomava 3 cp/sem. de AAS.
- 9: Dipirona - 2 cp/dia
- 10: AAS - 2 cp/dia
- Dipirona - 4 cp/dia
- 11: AAS - 2 cp/dia
- Dipirona + difenidramina – 2 cp/dia
- Dipirona - 2 cp/dia

História de infecção urinária prévia era positiva em 55% dos pacientes, sem contudo haver diferença significativa entre os pacientes dos Grupos I e II. Também, para o item relativo à queixas gástricas, não houve significância quando se comparou os 2 grupos.

É interessante salientar a importante diferença encontrada quando se estudou, nos Grupos I e II, o uso concomitante de outras drogas, como sedativos e tranqüilizantes. No Grupo I, 4 pacientes (36,3%) tomavam, rotineiramente, outras drogas, além dos analgésicos e no Grupo II, apenas 1 paciente (5,5%) usava outras drogas, com um valor de $p=0,01$ no teste de proporção.

4.2 Estudos Ultrassonográfico e Nefrotomográfico:

No Grupo I, todos os pacientes apresentaram diminuição do comprimento renal, sendo que 37,5% tinham rins com contornos irregulares. No Grupo II, onde não havia abuso, 15 pacientes, correspondendo a 83,3%, apresentavam diminuição do comprimento renal e 5 pacientes, correspondendo a 27,7%, tinham múltiplos entalhes renais, com contornos totalmente irregulares. No Grupo I 37% dos rins tinham sinais de calcificação, enquanto que 5 pacientes do Grupo II (27,7%) tinham calcificação na linha papilar.

As 3 principais variáveis analisadas pela ecografia e tomografia renal computadorizada (diminuição do tamanho renal, irregularidades no contorno e presença de calcificações) não foram diferentes quando comparada a sua frequência nos 2 grupos.

4.3 Proteinúria:

A proteinúria, no Grupo I, variou de zero a 6120 mg por litro, com média de 1898 mg/litro. No Grupo II, ela foi zero a 5120 mg por litro, com média de 1755 mg/litro.

Não houve diferença estatística entre os 2 grupos.

4.4 Volume Urinário:

Variou de zero a 1820 ml/dia (média = 465 ml/dia) no Grupo I e de 10 a 1160 ml/dia (média = 439 ml/dia) no Grupo II, também sem mostrar diferença estatisticamente significativa.

Tabela 2. Sumário dos dados obtidos no Grupo I.

Nº	Diminuição Tamanho renal	Irregularidades de contornos	Calcificações	Diagnóstico
01	+	+	-	Diabetes
02	+	-	-	Desconhecido
03	+	-	-	Nefropatia intersticial
04	+	-	+	Diabetes
05	+	-	-	Desconhecido
06	+	-	+	Desconhecido
07	+	-	-	GNC
08	+	+	+	Desconhecido
09	+	-	-	Desconhecido
10	+	+	-	GNC
11	+	+	-	Desconhecido

Tabela 3. Sumário dos dados obtidos no Grupo II.

Nº	Diminuição Tamanho renal	Irregularidades de contornos	Calcificações	Diagnóstico
01	+	+	+	PNC
02	+	-	-	Desconhecido
03	-	+	-	Diabetes
04	+	-	-	Desconhecido
05	+	-	+	Desconhecido
06	+	-	+	GNC
07	-	+	+	Desconhecido
08	+	-	-	HAS*
09	+	+	-	Desconhecido
10	+	-	-	Desconhecido
11	+	-	-	Doença vascular
12	+	-	-	Desconhecido
13	+	-	-	Desconhecido
14	+	+	-	Desconhecido
15	+	-	-	Desconhecido
16	+	-	-	Desconhecido
17	-	-	-	GNC
18	+	-	+	GNC

* HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica.

5. DISCUSSÃO

A disfunção renal e necrose de papila em associação com a ingestão de analgésicos foi originalmente descrita por Zollinger, em 1950. Uma mistura de antipirina (150 mg), fenacetina (250 mg) e cafeína (250 mg) foi a responsável pelo aparecimento das lesões renais. ^(9, 27, 33, 38) Deste então, cada vez mais descrições e estudos têm sido feitos, associando a ingestão crônica de analgésico com disfunção renal, a ponto de hoje, ser esta uma das principais causas de insuficiência renal crônica terminal em países como a Bélgica, Austrália, Suíça e outros. ⁽¹⁶⁾ As lesões determinadas pelos analgésicos são as mais variadas, salientando-se a nefrite intersticial aguda, a necrose tubular aguda e a papilite necrotizante. Esta última é a marca registrada da lesão crônica causada pelo analgésico. ^(13, 38)

O paciente típico portador de nefropatia analgésica é o adulto jovem, preferentemente do sexo feminino, com dor crônica, geralmente cefaléia, apresentando queixas gastro-intestinais, anemia e, eventualmente, distúrbios emocionais e de personalidade. Há, na maioria das vezes, negação quanto ao uso demasiado de analgésicos por longo tempo. ^(18, 37, 38, 41) Sabe-se, de literatura, que a nefropatia ocorre após a ingestão de 2 a 3 kg da droga. ⁽²²⁾ Sabe-se, igualmente, que a associação de 2 ou mais analgésicos é que realmente determina um risco relativo significativo de aparecimento da lesão, o que não aconteceria com o uso de

uma droga única. Os compostos, contendo aspirina, fenacetina e cafeína, são os mais implicados na gênese das lesões renais. ^(33, 34)

A evidência mais clara, de que o uso prolongado de analgésicos causa dano renal, vem do estudo desenvolvido por Dubach e colaboradores. Este estudo de cerca de 20 anos de duração, analisou mulheres na quarta e quinta década de vida, distribuídas em 2 grandes grupos: um com fortes evidências do abuso de analgésicos e outro designado como sem abuso, ambos documentados pelo encontro ou não de metabólitos de analgésicos na urina. Foi identificado um risco relativo, significativamente maior, de aparecimento de doença renal terminal no grupo com abuso. ^(11, 12)

A prevalência da nefropatia analgésica é substancialmente variável em diversas regiões do mundo. ⁽²⁵⁾ Diferenças culturais e de hábitos de vida, além das diversidades nas legislações a respeito da compra de analgésicos, livremente nas farmácias, são implicados de forma marcante como a causa básica desta diferença. No Brasil, não há estudo disponível que possa dar idéia da prevalência da doença entre os pacientes renais submetidos à diálise e ao transplante. Acreditamos haver uma relação inversa entre o número de pacientes sem diagnóstico etiológico conhecido e o número de pacientes diagnosticados como portadores de nefropatia analgésica. Ao nível mundial, para ilustração, o Quadro I mostra a prevalência da doença em algumas regiões.

Quadro I. Prevalência de Nefropatia analgésica por região e época

LOCAL	ÉPOCA	PREVALÊNCIA %
Austrália	1967-74	29,5
Bélgica	1982	18,0
Suíça	1979	17,5
Nova Zelândia	1969-71	12,5
Alemanha	1979	5,0
Escócia	1968-69	4,5
Washington D.C. – USA	1979	2,8
Canadá	1976	2,5

A entrevista permitiu compor o Grupo I, formado por pacientes com abuso confirmado por familiares (n = 3) e pacientes com abuso suspeito (n = 8), perfazendo um total de 11 pacientes. Neste grupo, somente 1 paciente (número 8) apresentou os 3 critérios de imagem para confirmação diagnóstica. Este caso apresentava apenas suspeita, não admitida do uso de analgésicos. Outros 5 pacientes (50%) apresentaram 2 critérios de imagem.

No Grupo II, de abuso não existente, observou-se 1 paciente com 3 critérios de imagem e 6 com 2 critérios (30%).

Nos 3 pacientes do Grupo I, que tinham abuso definido, não houve indícios através dos exames de imagem renal que justificassem a presença de nefropatia analgésica. Em nenhum deles havia calcificações presentes nos rins, tanto na ecografia quanto na tomografia, o que praticamente afasta o diagnóstico de necrose papilar prévia. Apenas no paciente número 8, observou-se rins diminuídos,

com contornos irregulares e presença de calcificações. Este paciente não tinha diagnóstico etiológico definido, e poderia ser um caso da doença, mas não conseguimos confirmação nem do paciente, nem dos familiares que preenchesse os critérios de abuso admitido.

A entrevista, ou mais precisamente, a história do paciente é fator fundamental para o diagnóstico. ^(18, 44) Procurou-se com ela obter o maior número possível de dados relacionados à ingestão de analgésicos. A entrevista foi realizada em ambiente calmo, de preferência na presença de um familiar do paciente, o que a nosso ver diminuía a possibilidade de falsos negativos.

Além de perguntas diretas sobre o uso ou não de drogas, interferências indiretas foram colocadas, na tentativa de obter do paciente dados que pudessem fazer suspeita da ingestão crônica de medicações analgésicas.

A fotografia, em tamanho real, de cada uma das embalagens das principais drogas vendidas nas farmácias foi mostrada aos pacientes. Além de auxiliar a lembrança de medicações empregadas, a revelação de que conhecia a medicação e que a possuía em casa, foi um fato importante para definir os que não utilizavam analgésicos. Se não conheciam a embalagem ou nunca a tinha visto, logicamente não ingeriam a droga.

Indiretamente, o indício de problemas gástricos crônicos pode estar presente naqueles que abusam de analgésicos. A literatura mostra que boa parte deles tem queixas dispépticas, assim como a ocorrência de hipertensão arterial, e infecção urinária também podem acompanhar o quadro. ^(5, 30, 31) O uso de pílulas para dormir ou sedativos é descrito como sendo maior nos pacientes que abusam de

analgésicos do que na população em geral, daí a razão destas perguntas estarem incluídas na entrevista. (16, 18, 22)

A interpretação dos exames de imagem com relação à doença é relativamente direta.⁽⁸⁾ Os achados importantes na ultrassonografia para o diagnóstico são nefrocalcinose medular e presença de cistos na medula renal. (23, 37) Os dados de literatura mostram que os cistos aparecem de 70 a 80% das vezes e as calcificações em até 60% dos pacientes.⁽³⁷⁾

Não há um único exame que seja absoluto na realização do diagnóstico, devendo-se somar ao ultrassom a tomografia computadorizada. A demonstração de calcificações medulares é realizada com relativa facilidade quando os cortes tomográficos são tomados com no máximo até 10 mm de espessura. A presença de cistos na medular também é detectada em 100% das vezes com a tomografia.

No entanto, os exames de imagem não permitem definir com segurança que esses achados estejam relacionados à necrose papilar renal prévia, em decorrência do uso de analgésicos, já que o quadro pode ocorrer em diabéticos, pacientes com anemia falciforme e também em alcoólatras.^(14, 23, 46) Em situações de nefropatia avançada podem ocorrer calcificações renais em razão do desequilíbrio no metabolismo do cálcio e do fósforo, sem que haja necrose papilar renal, o que faz o achado de calcificação renal em pacientes em hemodiálise, com insuficiência renal terminal, ser bastante inespecífico e de valor diagnóstico muito restrito.⁽⁴⁵⁾ O mesmo acontece em relação à presença de cistos que podem aparecer no renal crônico mesmo sem haver indícios de necrose papilar.

Assim, a suspeita diagnóstica de necrose papilar renal prévia, realizando-se esses 2 exames, é simples de ser estabelecida, já que os achados são

reconhecidos sem dificuldades. Só se define o diagnóstico de nefropatia analgésica com a comprovação da ingestão crônica dessas medicações, obtida por ocasião da anamnese do paciente.

Critérios diagnósticos de nefropatia analgésica não eram disponíveis até o estudo de De Broe, publicado em 1992, onde, com o uso de ultrassonografia e tomografia computadorizada, chegou-se a 72% de sensibilidade e 97% de especificidade quando combinados os achados de diminuição do comprimento renal, irregularidades de contorno e calcificações de linha papilar em ambos os rins.⁽¹⁶⁾

Neste mesmo estudo, outros sinais, como hipertensão arterial, anemia, piúria estéril, bacteriúria e proteinúria, comprovadamente não ajudam no diagnóstico, já que são bastante inespecíficos. A alta especificidade descrita no trabalho foi fortemente influenciada pela alta prevalência de pacientes com abuso de analgésicos existentes na Bélgica, que chega a 31%. Novas investigações estão sendo realizadas com dados de outros países, onde há menor prevalência, para se ter melhor idéia sobre a especificidade e sensibilidade dos exames de imagem renal.⁽¹⁶⁾

Não houve condições, no presente estudo, de calcular a especificidade e a sensibilidade dos métodos de imagem, já que em nenhum dos nossos pacientes o diagnóstico de nefropatia analgésica pode ser definido.

Sabe-se que a restrição do uso de fenacetina levou a uma diminuição da incidência de necrose papilar em alguns países, mas não em outros.⁽²⁵⁾ Em estudos de autópsia e também através de diagnóstico clínico em pacientes com artrite reumatóide, comprovou-se um risco maior para o aparecimento de necrose de papila nos doentes que tomavam compostos contendo fenacetina.⁽³⁹⁾

Por ocasião de autópsia, observou-se que até 30% dos pacientes apresentavam necrose papilar, contra 8,3% nos pacientes que usavam outras medicações, sem fenacetina. O diagnóstico clínico de necrose papilar foi feito em 13% dos consumidores de fenacetina e em apenas 0,97% naqueles que tomavam aspirina sozinha. ⁽³⁸⁾

Radiologicamente, a evidência de maior significado para o diagnóstico de necrose papilar no homem é o chamado sinal do anel.⁽¹⁵⁾ Ele representa a papila calcificada e pode ser visto por ocasião de uma urografia intra-venosa.⁽³⁸⁾ Quando estes rins são examinados morfológicamente, há ausência da papila, atrofia tubular e cicatrização cortical. Estas seriam secundárias à degeneração vista após a perda dos nefrons que possuem longas alças de Henle. Estas cicatrizes deformam os rins e os deixam com múltiplos entalhes, de acordo com a magnitude com que ocorreram. Ao nível de ultrassom, os achados de nefrocalcinose medular e presença de cavidades medulares preenchidas por líquidos são os achados mais significativos da doença.^(23, 37)

Também na tomografia renal computadorizada, os dados mais significativos para suspeita da doença são o bocelamento renal (presença de entalhes múltiplos), as calcificações em região medular e a presença de cistos nesta região.

Na nossa casuística, 89% dos pacientes tinham diminuição do comprimento renal, o que mostra ter esse dado valor irrelevante quando se quer obter diagnóstico etiológico da IRC, já que ele aparece em grande parte dos pacientes que iniciam tratamento dialítico crônico. Isso é confirmado pelos dados de

literatura. A especificidade deste achado para o diagnóstico de nefropatia analgésica é bastante baixa, ficando em torno de 37%.⁽¹⁶⁾

A presença de irregularidades no contorno renal identifica a ocorrência de cicatrizes renais prévias. Apenas 31% apresentavam essas irregularidades, que foram notadas em ambos os Grupos analisados, sem diferença significativa. A literatura mostra que a sensibilidade destes achado para o diagnóstico de nefropatia analgésica chega a quase 60%, enquanto que a especificidade pode alcançar 92%. Quando se combina a variável diminuição do comprimento com a presença de irregularidade de contorno ou calcificações intra-renais mantém-se uma especificidade de 90-95% com aumento importante na sensibilidade dos métodos que chega a 85%.⁽¹⁶⁾

Nenhum dos pacientes pode, comprovadamente, ser definido como portador de nefropatia por analgésicos, daí a dificuldade em desenvolver esse tipo de análise nesta amostra. Deve-se considerar que os pacientes que apresentaram irregularidades de contornos e presença de calcificações eram falso positivos com relação ao diagnóstico presumido de nefropatia analgésica.

A nefropatia por analgésicos é tida como doença rara em nosso meio. Não há descrição no Brasil a respeito da prevalência da doença nos centros de diálise. A população estudada neste trabalho reflete aquela encontrada no país como um todo e não encontramos nessa população nenhum paciente que pudesse ter o diagnóstico definitivo de insuficiência renal crônica por abuso de analgésicos. Embora em 3 destes pacientes houvesse comprovação para definir o diagnóstico da doença não conseguiram confirmar a sua presença. Isto mostra que a prevalência

deste tipo de nefropatia no Brasil é realmente pequena, comparando-se com observações de outros países.

Apesar da grande disponibilidade de formulações obtidas sem receita médica e da alta prevalência histórica de automedicação, a doença praticamente não é encontrada em nosso meio. Uma razão convincente para explicar este fato seria que, em sua grande maioria, os analgésicos vendidos no Brasil não são encontrados em associações o que, comprovadamente, aumenta, de forma importante, o risco de desenvolver a nefropatia.

6. CONCLUSÕES

1. A prevalência de nefropatia analgésica foi baixa na amostra estudada.
Não confirmamos nenhum caso, empregando-se todos os critérios.
2. Os critérios de imagem não podem ser empregados para definir o diagnóstico, sem evidência de abuso encontrado na anamnese.

ANEXO

1. DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO

1.1. Abuso

Distribuição de frequências dos pacientes segundo uso abusivo de analgésicos.

ABUSO	Frequência	%
Sim	11	37,9
Não	18	62,1
Total	29	100,0

1.2. Idade

Distribuição de frequências das idades dos pacientes.

IDADE	Frequência	%
20 – 29	3	10,34
30 – 39	3	10,34
40 – 49	2	6,89
50 – 59	6	20,68
60 – 69	11	37,93
70 – 79	1	3,44
80 +	3	10,34
Total	29	100,00

1.3. Sexo

Distribuição de frequências segundo o sexo.

SEXO	Frequência	%
Masculino	12	41,4
Feminino	17	58,6
Total	29	100,0

2. DADOS DA HISTÓRIA MÉDICA

2.1. Infecção Urinária

INFECÇÃO URINÁRIA	Frequência	%
Não	13	44,8
Sim	16	55,2
Total	29	100,0

ABUSO	INFECÇÃO		
	Sim	Não	Total
Sim	8	3	11
Não	8	10	18
Total	16	13	29

Fisher exact: 1 - Tailed P – value : 0,1353173 (Não significativo)

2 - Tailed P – value: 0,2490341

2.2. Queixas Gástricas

QUEIXAS GÁSTRICAS	Frequência	%
Não	17	58,6
Sim	12	41,4
Total	29	100,0

ABUSO	QUEIXAS GÁSTRICAS		
	Sim	Não	Total
Sim	4	7	11
Não	8	10	18
Total	12	17	29

Fischer exact: 1 – Tailed P – value: 0,4863147 (Não significativo)

2 – Tailed P – value: 0,7166890

2.3. Hipertensão Arterial

HIPERTENSÃO ARTERIAL	Frequência	%
Não	9	31,0
Sim	20	69,0
Total	29	100,0

ABUSO	HIPERTENSÃO ARTERIAL		
	Sim	Não	Total
Sim	9	2	11
Não	11	7	18
Total	20	9	29

Fischer exact: 1 – Tailed P – value: 0,2276862 (Não significativo)

2 – Tailed P – value: 0,4118325

2.4. Tabagismo

FUMO	Frequência	%
Não	13	44,8
Sim	16	55,2
Total	29	100,0

ABUSO	FUMO		
	Sim	Não	Total
Sim	5	6	11
Não	11	7	18
Total	16	13	29

Fischer exact: 1 – Tailed P – value: 0,3303664 (Não significativo)

2 – Tailed P – value: 0,4656837

2.5. Outras Drogas (Pílulas)

PÍLULAS	Frequência	%
Não	24	82,8
Sim	5	17,2
Total	29	100,0

ABUSO	PÍLULAS		
	Sim	Não	Total
Sim	4	7	11
Não	1	17	18
Total	5	24	29

Fischer exact: 1 – Tailed P – value: 0,0539093 (Não significativo)

2 – Tailed P – value: 0,0539093

2.6. Dor

DOR	Freqüência	%
Não	14	48,3
Sim	15	51,7
Total	29	100,0

ABUSO	DOR		
	Sim	Não	Total
Sim	7	4	11
Não	8	10	18
Total	15	14	29

χ^2 com correção de Yates $p = 0,534$ (Não significativo)

2.7. Teste de Proporção Para Dados da História Médica

Número de:	Abuso	Não Abuso	Nível de Significância
	(11)	(18)	(p)
Infecção Urinária	8	8	0,068
Queixas Gástricas	4	8	0,334
Hipertensão	9	11	0,121
Tabagismo	5	11	0,205
Uso de Outras drogas	4	1	0,016*
Dores	7	8	0,158

* Significativo a 5%

A proporção de uso de outras drogas por pacientes que abusam de analgésicos é maior que a proporção dos que não as usam.

3. RESULTADOS LABORATORIAIS

Teste de hipótese para médias.

Número de casos: 18

Número de variáveis: 2

3.1. Comparação Abuso (+) VS Abuso (-) Para "Proteinúria".

	Grupo I (Abuso-)	Grupo II (Abuso+)
Média	1769,4444	1898,7273
Desvio Padrão	1716,0207	1661,6888
N	18	11
Diferença	- 129,2828	
Erro Padrão da Diferença	649,1096	
T	-0,1992	
D.F.	27	
Probabilidade	0,4218 (Não significativo)	

Teste de hipótese para médias

Número de casos: 18

Número de variáveis: 2

3.2. Comparação Abuso (+) VS Abuso (-) Para "Volume".

	Grupo I (Abuso-)	Grupo II (Abuso +)
Média	407,2222	465,3636
Desvio Padrão	292,8924	558,1384
N	18	11
Diferença	-58,1414	
Erro Padrão da Diferença	157,5111	
T	-0,3691	
D.F.	27	
Probabilidade	0,3575 (Não significativo)	

3.3. Testes de Proporção Para Resultados Laboratoriais

Número de	Abuso (11)	Não Abuso (18)	Nível de Significância (p)
Volume Urinário > 1000 ml/h	2	1	0,13
24 Proteinúria < 3000	10	13	0,11

4. EXAME RENAL

4.1. Diminuição do Comprimento

COMPRIMENTO	Frequência	%
Não	3	10,3
Sim	26	89,7
Total	29	100,0

ABUSO	COMPRIMENTO		
	Sim	Não	Total
Sim – 1	11	0	11
Não – 2	15	3	18
Total	26	3	29

Fischer exact: 1 – Tailed P – value: 0,2233169 (Não significativo)

2 – Tailed P – value: 0,2684729

4.2. Irregularidades de Contorno

IRREGULARIDADES DE CONTORNO	Frequência	%
Não	20	69,0
Sim	9	31,0
Total	29	100,0

TIPO	IRREGULARIDADES DE CONTORNO		
	0	1	Total
1	7	4	11
2	13	5	18
Total	20	9	29

Fisher exact: 1 – Tailed P – value: 0,4664668 (Não significativo)

2 – Tailed P – value: 0,6941529

4.3. Calcificação

SNP	Frequência	%
Não	21	72,4
Sim	8	27,6
Total	29	100,0

TIPO	SNP		
	0	1	Total
1	8	3	11
2	13	5	18
Total	21	8	29

Fisher exact: 1 – Tailed P – value: 0,6590090 (Não significativo)

2 – Tailed P – value: 1,0000000

4.4. Testes de Proporção Para Exame Renal

Número de:	Abuso (11)	Não Abuso (18)	Nível de Significância (p)
Diminuição de comprimento	11	0	0,0764
Irregularidades de contorno	7	4	0,3139
Calcificação	8	3	0,4882

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAHAM, C. – Cause of Analgesic – Induced Renal Papillary Necrosis. Lancet, 2: 346, 1976.
2. ADAMS, F. G.; MURRAY, R. M. – The Radiological Diagnosis of Analgesic Nephropathy. Clin. Radiol., 26: 417, 1975.
3. BLAGG, C. R. – The End-Stage Renal Disease Program: Here are some of the Data. JAMA, 257: 662, 1987.
4. BENNETT, W. M.; DE BROE, M. E. – Analgesic Nephropathy – A preventable Renal Disease. N. Engl. J. Med., 320: 1269, 1989.
5. BERNSTEIN, M. J. – Analgesic – Associated Kidney Disease. JAMA, 251: 3123, 1984.
6. BORAS-UBER, L.; BRACKETT, N. C. – Ketorolac-Induced Acute Renal Failure. Am. J. Med., 92: 450, 1992.
7. BURRELL, J. H.; YONG, J. C. L.; MAC DONALD, J. – Irreversible Damage to the Medullary Interstitium in Experimental Analgesic Nephropathy in F344 Rats. J.Pathol., 164: 329, 1991.
8. CACCIARELLI, A. A.; YONG, N.; LEVINE, A. J. – Gray - Scale Ultrasonic Demonstration of Nephrocalcinosis. Radiology, 128: 459, 1978.
9. DITSCHERLEIN, G.; DITSCHERLEIN, K.; BECKER, K.; REINHOLD, F.; MARTEN, U.; SCHILL, S.; SHILL, H.; TESSMANN, D.; MESEWINKEL, F.; SCHMITT, J.; KEMNITZ, P.; WILLGEROTH, C.; SCHUH, D.; WEYMAR, F.; MIHATSCH, M. J. – On Analgesic Nephropathy (AN) with particular reference Of Capillary Sclerosis. Zentralbl. Pathol., 137: 123, 1991.
10. DIXON, J. S.; BOJAR, R.; BIRD, H.A. – Renal Impairment in Relation to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. Ann. Rheum. Dis., 47: 260, 1988.
11. DUBACH, U. C. – Analgesic Nephropathy. N.Engle.J.Med., 300: 319, 1979.
12. DUBACH, U. C.; ROSNER, B.; STUMER, T. – Epidemiologic Study of Analgesic Abuse: Mortality Study in 7.275 Working Women (1968-1987). Kid.Int., 40: 728, 1991.
13. DUGGIN, G.G. – Mechanisms in the Development of Analgesic Nephropathy. Kid.Int., 18: 553, 1980.

14. EDMONDSON, H.A.; REYNOLDS, T. B.; JACOBSON, H. B. – Renal Papillary Necrosis with Special Reference to Chronic Alcoholism. Arch.Intern.Med., 118: 255, 1966.
15. ELLIS, P.S.; POLLACK, H.M. – The Radiologic Manifestations of Renal Papillary Necrosis. Sem.Nephrology., 4: 77, 1984.
16. ELSEVIERS, M. M.; DE BROE, M. E. – Diagnostic criterial of analgesic Nephropaty in patients with end-stage renal failure: Results of the Belgian Study. Nephrol.Dial.Transplant., 7: 479, 1992.
17. EMKEY, R.D.; MILLS, J.A. – Aspirin and Analgesic Nephropaty. JAMA, 247: 55, 1982.
18. FELLNER, S.K.; TUTTLE, E.P. – The Clinical Syndrome of Analgesic Abuse. Arch.Intern.Med., 124: 379, 1969.
19. GATES, T.N.; TEMPLE, A.R. – Analgesic Use and Chronic Renal Disease. N.Engl.J.Med., 321: 1125, 1989.
20. GLOOR, F.J. – Changing Concepts in Pathogenesis and Morphology of Analgesic Nephropaty as Seen in Europe. Kid.Int., 13: 27, 1978.
21. HAUSER, A.C.; DERFLER, K.; BALCKE, P. – Progression of Renal Insufficiency in Analgesic Nephropaty Impact of Continuous Drug Abuse. J.Clin.Epidemiol., 44: 53, 1991.
22. HENRICH, W. L. – Southwestern Internal Medicine Conference: Analgesic Nephropaty. Am.J.Med.Sci., 295: 561, 1988.
23. HOFFMAN, J.C.; SCHNUR M.J.; KOENIGSBERG, M. – Demonstration of Renal Papillary Necrosis by Sonography. Radiology, 145: 785, 1982.
24. KINCAID-SMITH, P. – Analgesic Nephropaty. Ann.Int.Med., 68: 949, 1968.
25. KINCAID-SMITH, P. – Analgesic Nephropaty. Aust.N.Z.J.Med., 18: 251, 1988.
26. KINCAID-SMITH, P. – Pathogenesis of the Renal Lesion Associated with the Abuse of Analgesics. Lancet, 1: 859, 1967.
27. MCANALLY, J. F.; WINCHESTER, J. F.; SCHREINER, G. E. – Analgesic Nephropaty – An Uncommon Cause of End-Stage Renal Disease.
28. MC CREDIE, M.; STEWART, J. H.; CARTER, J. J.; TURNER, J.; MAHONY, J. F. – Phenacetin and Papillary Necrosis: Independent Risk Factors For Renal Pelvic Cancer. Kit.Int., 30: 81, 1986.
29. MIHATSCH, M. J.; HOFER, H. O.; GUDAT, F.; KNUSLI, C.; TORHORST, J.; ZOLLINGER, H.U. – Capillary Sclerosis of the Urinary Tract and Analgesic

Nephropaty, Clinical Nephrology, 20: 285, 1983.

30. MURRAY, T.; GOLDBERG, M. – Analgesic Abuse and Renal Disease. Annu.Ver.Med., 26: 537, 1975.
31. MURRAY, T. G.; GOLDBERG, M. – Analgesic - Associated Nephropaty in the U.S.A.: Epidemiologic, Clinic and Pathogenetic Features. Kid. Int., 13: 64, 1978.
32. MURRAY, T. G.; GOLDBERG, M. – Chronic Interstitial Nephritis: Etiologic Factors Ann.Intern.Med., 82: 453, 1975.
33. NANRA, R.S.; STUART-TAYLOR, J.; DE LEON, A.H.; WHITE, K. H. – Analgesic Nephropaty: Etiology, Clinical Syndrome, and Clinicopathologic Correlations In Australia. Kid.Int., 13: 79, 1978.
34. POMMER, W.; BRONDER, E.; GREISER, E.; HELMERT, U.; JESDINSKY, H. J.; KLIMPEL, A; BORNER, K.; MOLZAHN, M. – Regular Analgesic Intake and the Risk of End-Stage Renal Failure. Am.J.Nephrol., 9: 403, 1989.
35. POMMER, W.; BRONDER, E.; KLIMPEL, A.; MOLZAHN, M.; HELMERT, U.; GREISER, E. – Regular Intake of Analgesic Mixture and Risk of End-Stage Renal Failure. Lancet, 18: 381, 1989.
36. PRESCOTT, L. F. – Analgesic Nephropaty: A Reassessment of the Role of Phenacetin and Othern Analgesics. Drugs, 23: 75, 1982.
37. PUVANESWARY, M.; SEGASOTHY, M. – Analgesic Nephropaty: Ultrasonic Features. Australas.Radiol., 32: 247, 1988.
38. SABATINI, S. – Analgesic - Induced Papillary Necrosis. Sem. Nephrol., 8: 41, 1988.
39. SABATINI, S. – The Analgesic Agents and Renal Disease. Adv. Exp. Med. Biol., 252: 199, 1989.
40. SANDLER, D. P.; SMITH, J. G.; WEINBERG, C. R.; BUCKALEW JR., V. M.; DENNIS, V.W.; BLYTHE W.B.; BURGESS, P. – Analgesic Use and Chronic Renal Disease. N.Engl.J.Med., 320: 1238, 1989.
41. SCHWARZ, A.; KUZENDORF, V.; KELLER, F.; OFFERMANN, G. – Progression of Renal Failure in Analgesic - Associated Nephropaty Nephron., 53: 244, 1989.
42. SEGASOTHY, M.; CHEONG, I.; KONG, B.C.T.; SULEIMAN, A.B.; MORAD, Z. – Futher Evidence of Analgesic Nephropaty in Malaysia. Med. J. Malaysia, 41: 377, 1986.
43. SEGASOTHY, M.; SULEIMAN, A. B.; PUVANESWARY, M.; ROHANA, A. –

Paracetamol: A Cause for Analgesic Nephropaty and End-Stage Renal Disease. Nephron., 50: 50, 1988.

44. THIELER, VON, H.; SCHAFER, W. – Zur Diagnostik Der Analgetika – Nephropathie. Z.Gesamte.Inn.Med., 43: 473, 1988.
45. VALDIVIESO, A.; FLORES, F.; LLACH, F.; FELSENFELD, A. J.; MASSARDO, L.; JACOBELLI, S. – Osteomalacia y Acidosis Tubular Renal Asociados com Abuso de Analgesicos Caso Clínico. Rev.Méd.Chile, 118: 58, 1990.
46. WEBER, M.; BRAUN, B.; KOHLER, H. – Ultrasonic Findings in Analgesic Nephropaty. Nephron, 39: 216, 1985.